

Biochemische Befunde unter Trasylol-Infusion bei akuter Virushepatitis

Jutta Sibylle Frank

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. med. H. Schwegk)

Biochemische Befunde unter Trasylol - Infusion
bei akuter Virushepatitis

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von
Jutta Sibylle Frank geb. Blitz
aus
Beerfelden/Odenwald

1975

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

1. Berichterstatter: Dr. med. Kh. R. Koczorek
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. H. Schwiegk
Dekan: Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 10. 6. 1975



Meinen verständnisvollen und
immer hilfsbereiten Eltern
in Dankbarkeit

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter der Leitung von

Herrn Dr. med. Kh. R. Koczorek

in den Laboratorien der I. Medizinischen Klinik der Universität München (Direktor: Prof. Dr. med. H. Schwiegk) im Rahmen eines von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderten Programms durchgeführt.

Für die Überlassung des Themas, für seine Hilfe und seine verständnisvolle Förderung möchte ich Herrn Dr. med. Kh. R. Koczorek herzlich danken. Er hat mich bei der Fertigstellung der Arbeit in wirklich großzügiger Weise unterstützt und ist mir bei allen Fragen ein guter Berater gewesen.

Herrn Prof. Dr. Dr. E. Werle und Herrn A. Schmal danke ich für ihre selbstlose Hilfe bei allen Kininogen- und Präkallikreinbestimmungen.

Zu grossem Dank bin ich auch Fräulein Dr. med. Gerda Rindfleisch verpflichtet, die mir bei allen statistischen Fragen half und deren Rat und freundliche Hilfsbereitschaft mir viel bedeuteten.

Schließlich danke ich Herrn Prof. Dr. med. H. Schwiegk, dessen Klinik und Laboratorien meine Untersuchungen erst möglich machten.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	<u>Seite</u>
1. EINLEITUNG UND AUFGABE DER VORLIEGENDEN ARBEIT	1
1.1. Einleitung: Das Kallikrein - Kinin - System und Erkrankungen der Leber	1
1.2. Formulierung der gestellten Aufgabe	4
2. METHODISCHER TEIL	5
2.1. Versuchsanordnung	5
2.1.1. Auswahl der Patienten	6
2.1.2. Trasylol - Infusionen	8
2.1.3. Zeitpunkt der Blutabnahmen	9
2.2. Meßmethoden	10
2.2.1. Serum - Kininogen	10
2.2.2. Serum - Enzym - Aktivitäten	11
2.3. Statistische Methoden	14
3. ERGEBNISSE UND STATISTISCHE AUSWERTUNG DER DATEN	16
3.1. Serum - Kininogen	19
3.2. Serum - Enzym - Aktivitäten	20
3.2.1. Präkallikrein	20
3.2.2. Glutamat -Oxalacetat -Transaminase (=SGOT)	20
3.2.3. Glutamat - Pyruvat -Transaminase (=SGPT)	22
3.2.4. Leucinaminopeptidase (= Leucin-Arylamidase)	24
3.2.5. Angiotensinase - Aktivität (=ATAK)	26
4. DISKUSSION DER ERGEBNISSE	28

	<u>Seite</u>
5. ZUSAMMENFASSUNG	39
6. TABELLARISCHER ANHANG	43
6.1. Häufigkeitsverteilungen und statistische Kennzahlen	
7. LITERATUR	50
8. LEBENSLAUF	55

1. EINLEITUNG UND AUFGABE DER VORLIEGENDEN ARBEIT

1.1. EINLEITUNG: DAS KALLIKREIN - KININ - SYSTEM UND ERKRANKUNGEN DER LEBER

Die Kinine gehören wie die Angiotensine zu den stärksten der heute bekannten biogenen Wirkstoffe mit Polypeptidcharakter. Beide niedermolekularen Substanzgruppen zeigen neben anderen Effekten im Organismus (- die Kinine bewirken eine Erregung glattmuskulärer Organe wie Darm, Uterus und Bronchien, erhöhen die Kapillarpermeabilität und sind schmerzzeugend; das Angiotensin II stimuliert die Aldosteronproduktion, beeinflußt die Hämodynamik und die Tubulusfunktion der Nieren, wirkt auf die Herzaktion ein, ist an der cerebralen Autoregulation beteiligt, u.a.-) eine hervorstechende Affinität zur glatten Muskulatur des Gefäßsystems. Bei intravenöser Verabreichung von synthetischem Val₅ -Angiotensin II kommt es unter dosisabhängiger arteriöler Konstriktion zur Steigerung des systemischen Blutdrucks. Nach intravenöser Injektion von Bradykinin hingegen wird der systemische arterielle Blutdruck unter Vasodilatation, wiederum dosisabhängig, gesenkt.

Diese ausgeprägt blutdrucksenkenden Eigenschaften des Bradykinins weckten unser Interesse für die möglichen Wechselwirkungen zwischen dem Kallikrein - Kinin - System und Erkrankungen der Leber. Es finden sich

nämlich seit vielen Jahren einheitliche Aussagen verschiedener Autoren in der Literatur über die Bedeutung von hepatobiliären Erkrankungen für die Blutdruckregulation, und zwar in dem Sinne, daß sowohl normale als auch erhöhte Blutdruckwerte durch hepatobiliäre Erkrankungen gesenkt werden, insbesondere hierbei durch die infektiöse Gelbsucht (Übersicht bei Nr. 22 des Literaturverzeichnisses). Auch haben umfassende Statistiken gezeigt, daß bei Patienten mit akuter bzw. chronischer Hepatitis oder mit Leberzirrhose eine Hypertonie wesentlich seltener nachweisbar ist als bei der Normalbevölkerung.

Als weitere Hinweise auf eine mögliche Verknüpfung des Kallikrein - Kinin - Systems mit Erkrankungen der Leber werteten wir die vereinzeltten Berichte über günstige Effekte der Anwendung des polyvalenten Protease - Inhibitors Trasylol bei Patienten mit akuten und chronischen Lebererkrankungen. So schreibt BOEDER (4) als erster dem Trasylol einen positiven therapeutischen Einfluß auf den Krankheitsverlauf von Hepatitiden und Leberzirrhosen zu, die sich zum Teil unter konventionellen therapeutischen Maßnahmen vor dem Einsatz von Trasylol verschlimmert hatten.

Auf einen bereits vier Stunden nach intravasaler Trasylolgabe erfolgenden deutlichen Abfall der Aktivitäten der Serum - Glutamat - Oxalacetat - Transaminase und der Serum - Glutamat - Pyruvat - Transaminase bei Patienten mit akuter Hepatitis machten dann in der

Folgezeit BLÜMEL et al. (3) aufmerksam. Außerdem soll es nach den weiteren Angaben der letztgenannten Autoren bei Patienten mit akuter Hepatitis unter der einmaligen Gabe des Proteinasehemmkörpers zu einem Wiederanstieg des gegenüber gesunden Kontrollpersonen durch die Erkrankung reduzierten Plasmakininogenspiegels kommen. Diese Wirkung auf den Kininogenspiegel wurde mit einer Hemmung der Kininbildung durch Trasylol mit nachfolgender Kapillarabdichtung erklärt und der Transaminasenabfall soll dabei auf einer Verminderung der Leberzellpermeabilität durch Wegfall der lokalen Kininwirkung beruhen. BOEDER (4) hingegen denkt bei den von ihm beobachteten Trasylol-effekten an die Möglichkeit einer Hemmung komplexer pathogener Immunmechanismen.

Angeregt durch die Mitteilungen von BOEDER (4) und von BLÜMEL et al. (2,3) untersuchten WERNER et al. (34) die Trasylolwirkung am Modell der akuten, durch Thioacetamid verursachten, Leberschädigung der Ratte. Sie fanden, daß Trasylol in diesen Tierexperimenten weder den Grad des - durch die Vergiftung der Leber verursachten - Anstiegs der Transaminasenwerte, noch die Entwicklung antizytoplasmatischer Komplement = bindungsfaktoren im Serum beeinflusste. Die Autoren folgerten aus diesen Ergebnissen, daß die am Menschen erhobenen Resultate im Tierversuch nicht reproduzierbar seien.

1.2. FORMULIERUNG DER GESTELLTEN AUFGABE

Diese im vorstehenden Abschnitt geschilderte fehlende Reproduzierbarkeit im Tierexperiment der am Menschen beobachteten Trasyololwirkung und vor allem aber der Mangel an erschöpfenden bzw. statistisch überprüften Angaben in der Publikation der BLÜMEL'schen Arbeitsgruppe (3) veranlassten uns, der Frage einer möglicherweise vorhandenen therapeutischen Wirkung von Trasyolol bei der akuten Virushepatitis in eigenen Untersuchungen am Menschen nachzugehen.

Es war daher die Aufgabe dieser Arbeit, unter weitestgehender Anpassung an die Versuchsbedingungen von BLÜMEL et al.(3), jedoch unter Zuhilfenahme adäquater statistischer Kontrollmethoden zu überprüfen, in welchem tatsächlichen Ausmaß einmalige Trasyololinfusionen bei akuter Virushepatitis die Serumspiegel von

1. Kininogen, GOT und GPT (= die von BLÜMEL et al. untersuchten biochemischen Größen) und darüber hinaus auch die Serumspiegel von
2. Präkallikrein, der sog. Leucinaminopeptidase und der Serum - Angiotensinase - Aktivität zu

beeinflussen vermögen. Die erhaltenen Ergebnisse sollten als Tabellen und Abbildungen übersichtlich dargestellt und schließlich kritisch diskutiert werden. In der Diskussion sollte besonderes Gewicht auch auf den Vergleich der eigenen Ergebnisse mit den entsprechenden Daten der BLÜMEL - Gruppe gelegt werden.

2. METHODISCHER TEIL

2.1. VERSUCHSANORDNUNG

Ebenso wie bei einer Reproduktion eigener Untersuchungsergebnisse ist auch bei der Überprüfung fremder Beobachtungen im allgemeinen eine möglichst weitgehende Übereinstimmung der Versuchsplanungen zu fordern. Im besonderen Fall jedoch sind die hierzu notwendigen Informationen in der Literatur nicht immer in hinreichendem Ausmaß niedergelegt.

So haben leider auch BLÜMEL et al. (3) keine Angaben gemacht über Geschlecht, Alter, Art und Weise der Diagnosesicherung und insbesondere über den Zeitpunkt im Krankheitsverlauf ihrer Hepatitispatienten, zu welchem jeweils die Kininogenbestimmungen durchgeführt worden sind. So lassen sich z.B. aus den Angaben der Autoren die folgenden auftauchenden Hintergründe = fragen nicht beantworten:

Handelte es sich in allen Fällen um frisch Erkrankte?

Waren es ikterische, bereits wieder abgeblasste oder gar von vornherein anikterische Verlaufsformen?

Waren die therapeutischen (zusätzlichen) Bedingungen für alle Patienten im Zeitraum der Kininogenbestimmungen gleich?

War die Hepatitis mit einer anderen Erkrankung eines Patienten verknüpft?

Ließen sich bioptisch-histologisch vielleicht verschiedene Stadien der akuten Virushepatitis (z.B. floride, schon längere Zeit bestehend, weitgehend oder fast völlig abgeklungen, abklingend, mässig aktiv, u.ä.) abgrenzen?

Waren insgesamt Kriterien formulierbar, nach denen die Patienten als möglicherweise homogene Gruppe zu erkennen waren?

2.1.1. Auswahl der eigenen Patienten

Für unsere eigenen Untersuchungen haben wir aus unserem Krankengut acht Patienten (Kennbuchstaben: A. - H.) im Alter von 21 bis 60 Jahren ausgewählt. Es waren vier Frauen und vier Männer, bei denen die Diagnose einer akuten Virushepatitis nicht nur auf den klinischen Symptomen und biochemischen Daten beruhte, sondern zusätzlich durch die histologische Untersuchung eines Leberpunktates gesichert worden war. Einzelheiten über Geschlecht, Alter der Patienten, Zeitpunkte der stationären Aufnahme und Entlassung, sowie der Trasyololinfusion u.ä. sind aus der Tabelle 1, Seite 7 zu entnehmen.

Von unseren Probanden zeigte die Patientin A. eine anikterische Verlaufsform ihrer Erkrankung; dementsprechend fehlten in ihrem Leberpunktat auch die Zeichen einer Cholestase. Fünf der Probanden (Pat.B., C., F., G. und H.) befanden sich zur Zeit der Trasyololinfusion noch in einem deutlich bis stark ikterischen Stadium. Zwei Patienten (= D. und E.) waren

Kennung	Klinik - Journal	Pat.	Ge-schl.	Alter	Kp. - Gew.	Trasylol - ges. KIE	Dat. d. Infus.	Zeitraum d. stat. Aufenthaltes	Datum der perkutanen Leberbiopsie u. histologische Diagnose (Bili. in mg%)
A.	0008/69	S.E.	wbl.	42	57,5	258750	28.1.69	20.12.68-21.3.69	15.1.69 = Hepatitis vom Virustyp; anakterischer Verlauf (1,0)
B.	0161/69	S.I.	mnf.	28	84,0	378000	28.1.69	15.01.69-06.3.69	16.1.69 = (Sub)akute Virushepatitis; schon länger bestehend (30,0)
C.	0234/69	H.U.	mnf.	33	69,5	312750	28.1.69	22.01.69-26.2.69	23.1.69 = (Sub)akute Virushepatitis (2,9)
D.	3396/68	S.A.	wbl.	24	64,5	290250	28.1.69	20.12.68-21.3.69	09.1.69 = Akute Virushepatitis; klinisch gerade abgeblaßt (1,1)
E.	3154/68	Z.C.	wbl.	54	94,0	423000	28.1.69	26.11.68-19.2.69	29.11.68 = (Sub)akute Virushepatitis; Klin. gerade abgeblaßt (0,82)
F.	0305/69	K.M.	wbl.	60	53,8	242100	03.2.69	29.01.69-25.4.69	10.2.69 = Massive akute Virushepatitis (7,2)
G.	0331/69	K.E.	mnf.	21	64,0	288000	03.2.69	31.01.69-16.4.68	04.2.69 = Akute Virushepatitis (6,6)
H.	0300/69	S.F.	mnf.	41	64,0	288000	03.2.69	29.01.69-16.5.69	31.1.69 = Akute Virushepatitis; stark ikterisch, floride (14,3)

Tabelle 1: Zusammenfassung von Einzeldaten der untersuchten Probanden A. - H., wie Kliniksjournal = nummer, Namensinitialen, Geschlecht, Alter (in vollendeten Lebensjahren), Körpergewicht (in Kilogramm), Zeitpunkt der Trasylol-Infusion, stationäres Aufnahme- und Entlassungsdatum, Datum der ersten perkutanen Leberbiopsie (welche wir Herrn Prof. Dr. J. Eisenburg aus unserer Klinik zu verdanken haben) mit der zugehörigen zusammenfassenden histologischen Diagnose (Pathologisches Institut der Universität München), Serumbilirubinkonzentration zum Untersuchungszeitpunkt und die jeweils pro Patient infundierte Trasylol - Gesamtmenge (in KIE = Kallikrein-Inhibitor - Einheiten).

nach einem ikterischen Stadium bereits wieder abgeblasst, d.h. sie boten renormalisierte Gesamtbilirubinwerte.

Alle Patienten wurden in gleicher Weise mit Bettruhe, Diät, einer Laevaloral - Dextropur - Trinkkur und lokaler Wärmeapplikation behandelt; sie erhielten außerdem täglich Chologogum - Nattermann - Tee. Der Patientin D. waren zusätzlich tägliche Gaben von Methylprednisolon (Urbason) und der Patientin E. wegen einer Hypertonie täglich Modenol verordnet worden.

2.1.2. Trasylol - Infusionen

Die Trasylol - Infusionen wurden bei den Patienten C., F., G., und H. während der ersten Woche, bei Pat.B. während der zweiten Woche, bei A. und D. während der sechsten Woche und bei E. während der neunten Woche des stationären Aufenthaltes durchgeführt. Entsprechend den Angaben von BLÜMEL et al. (3) erhielten die nüchternen Patienten am Morgen des Versuchstages Trasylol^R in einer Dosierung von 4500 KIE/Kg Körpergewicht in 250 ml 5%iger Glucose-Lösung intravenös infundiert. Die Gesamtmenge Trasylol, welche der einzelne Proband auf diese Weise erhielt, kann aus der Tabelle 1, Seite 7 entnommen werden. Die Infusionsdauer war auf zwei Stunden festgelegt worden.

BLÜMEL et al. (3) hatten bei ihren Versuchen das Trasylol in 10 %iger Dextrose gelöst und infundiert. Wir

haben, davon abweichend, eine 5 %ige Glucose -Lösung gewählt, weil die 10 %ige Dextroselösung eine zusätzliche osmotische Diurese bewirkt und auf diese Weise zu einer unkontrollierbaren Fehlerquelle bei der Bestimmung der einzelnen Serumbestandteile werden kann, wenn diese Grössen nicht gleichzeitig im Harn mitbestimmt werden!

2.1.3. Zeitpunkte der Blutentnahmen

Blut zur Bestimmung des Kininogenspiegels und der Serumenzyme wurde durch Venenpunktion an sechs verschiedenen Zeitpunkten gewonnen, die zur Vereinfachung und besseren Lesbarkeit der Tabellen und Abbildungen als Versuchsphasen (= Vph.) Nr. 1 - 6 gekennzeichnet wurden:

- 1 = Vph unmittelbar vor Beginn der Trasylolinfusion,
- 2 = Vph eine Stunde nach Beginn der Trasylolinfusion,
- 3 = Vph zwei Stunden nach Beginn und zugleich Ende der Trasylolinfusion,
- 4 = Vph vier Stunden nach Beginn bzw. zwei Stunden nach Beendigung der Trasylolinfusion,
- 5 = Vph 24 Stunden nach Beginn bzw. 22 Stunden nach Ende der Trasylolinfusion und
- 6 = Vph 48 Stunden nach Beginn bzw. 46 Stunden nach Ende der Trasylolinfusion.

Die entnommene Blutmenge betrug jeweils ca. 12 ml; sie wurde nicht ersetzt, weder durch Plasma noch durch physiologische Kochsalzlösung.

2.2. MESSMETHODEN

Wenn das jeweilige Serum nicht unmittelbar aufgearbeitet werden konnte, wurde es bei -20° Celsius aufbewahrt; vor dem Einfrieren war das Serum in einzelne entsprechende Portionen aufgeteilt worden, damit bei der nachfolgenden endgültigen Verarbeitung nur ein einmaliges Auftauen erforderlich wurde. Für die Kininogen -und Präkallikreinbestimmungen wurde das Blut stets unmittelbar nach der Abnahme weiterverarbeitet.

2.2.1. Serum - Kininogen

Das Enzymsubstrat Kininogen wurde mit Hilfe von Herrn Prof. Dr. Dr. E. WERLE und seinem Mitarbeiter Herrn A. SCHMAL unter Verwendung einer Modifikation eines von DINIZ et al. angegebenen Verfahrens bestimmt (6,7,11,13,26,30): Es gelangten hierbei 0,2 ml Serum zum Einsatz, die mit 1,8 ml 1N-Essigsäure versetzt und 30 Minuten im Wasserbad auf 100° Celsius erhitzt wurden, um Kininogenasen und Kininasen zu zerstören, da deren Inaktivierung Voraussetzung für die Kininogenbestimmung ist (11,13,26,30). Hierauf wurde das Gemisch im Eisbad abgekühlt und mit Natronlauge auf pH 7,5 eingestellt. Nach anschliessender Inkubation mit 200 µg Trypsin für 10 Minuten bei Zimmertemperatur zur Kininliberierung wurde das Trypsin durch Zusatz von 1000 KIE Trasylol inhibiert. Die Endpunktbestimmung erfolgte am isolierten Rattenuterus mit

Hilfe einer Bradykininstandardlösung. Die Kininogenwerte werden als μg Bradykinin-Äquivalent/ml Serum bzw. Plasma angegeben; oft ist auch nur die kurze Form $\mu\text{g}/\text{ml}$ zu finden, wobei einfach die Kenntnis der eigentlichen Dimension, d.h. letztlich der Nachweismethode vorausgesetzt wird.

2.2.2. Serum - Enzym - Aktivitäten

2.2.2.1. Serum - Präkallikrein

Präkallikrein - früher als Kallikreinogen bezeichnet - wurde ebenfalls mit Hilfe von Herrn Prof.Dr.Dr. E.WERLE in seinem Labor bestimmt. Hierzu wurde 1 ml Serum mit 1 mg krist.Trypsin versetzt und 20 Minuten lang bei Zimmertemperatur inkubiert, d.h. das Serum-Trypsin-Gemisch wurde bei einer Raumtemperatur von $18 - 22^{\circ}$ Celsius (je nach Jahreszeit) stehengelassen. Das auf diese Weise freigelegte Kallikrein wurde anschliessend am Blutdruck (a.carotis) des narkotisierten Hundes durch Vergleich der intravenös injizierten Proben mit einer Standard-Kallikrein-Lösung bestimmt. Die Präkallikrein-Werte werden als KE/ml Serum angegeben, d.h. als Kallikrein-Einheiten. Dabei ist eine Einheit Präkallikrein als diejenige Menge Prä-Enzym definiert, aus der eine biologische Kallikrein - Einheit (= 1 KE) Kallikrein freigesetzt werden kann (9,11). Eine biologische Kallikrein-Einheit selbst ist als diejenige Menge Kallikrein definiert worden (11), die bei intravenöser Injektion am Carotisdruck eines Hundes die selbe Blut=

drucksenkung auslöst wie 5 ml Harn von gesunden Menschen aus einer Sammelprobe von mindestens 50 Liter Harn, die 24 Stunden gegen fließendes Wasser dialysiert worden war.

2.2.2.2.Serum - Transaminasen GOT und GPT

Die Bestimmung der Enzymaktivitäten der Glutamat - Oxalacetat - Transaminase (E.C.2.6.1.1.) und der Glutamat - Pyruvat - Transaminase (E.C.2.6.1.2.) wurden mit den entsprechenden Biochemica - Test - Combinationen der Fa. Boehringer Mannheim GmbH im nicht optimierten Testansatz bei 25 ° Celsius unter Verwendung eines Photometers Eppendorf unter Beachtung der den Packungen beigelegten Vorschriften durchgeführt. Als obere Normgrenzen für die GOT und GPT gelten hierbei 12 mE/ml Serum.

2.2.2.3.Serum - Leucin - Amino-peptidase (= LAP)

Die Aktivität der Leucin - Amino-peptidase (E.C. 3.4.1.1.) im Serum wurde mit dem LAP - Farbtest der Fa.Boehringer Mannheim GmbH bestimmt, bei dem Leucin-p-nitranilid als Enzymsubstrat dient. Als Normwerte im Serum werden 8 - 22 mE/ml angegeben; nicht optimierte, konventionelle Methode. Die Vorschriften für die Durchführung des Tests wurden streng eingehalten;(Arbeitsanleitungen N,5.Auflage 1968 z.B.). - Die Arbeitsanleitungen der gleichen Firma aus dem Jahre 1973, 1.Auflage, führen dieses Enzym übrigens als LAP = Leucin - Arylamidase an, wobei wiederum Leucin- p - nitranilid als Enzymsubstrat eingesetzt und der gleiche Normwertbereich angegeben werden.

Demnach erfasst der Test nicht die "klassische" L-Leucylpeptid-Hydrolase (E.C.3.4.1.1.) in spezifischer Weise. Zum Nachweis der "klassischen" LAP sind Leucinamid, Leucinhydrazid, und Leucylglycin besser geeignet (10,14,20,35). Die Aminosäure - Aryl - amidase - Aktivität wird in der Literatur häufig als "sogenannte LAP" umschrieben und dann der "echten LAP" gegenübergestellt. Manche Autoren grenzen eine "LAP I" (= klassische LAP) von einer "LAP II" (= sogenannte LAP) ab (10).

2.2.2.4. Serum - Angiotensinase - Aktivität (= ATAK) (keine E.C. - Nummer)

Die Angiotensinase - Aktivität des Serums wurde nach einer von F.H.SCHMIDT, KH.R.KOCZOREK und H.STORK 1966/1967 entwickelten Methode (23) ermittelt, wobei Modifikationen des Jahres 1968 mitberücksichtigt worden sind. Es wurde ein standardisiertes Verfahren benutzt, d.h. die Einzelbestimmungen wurden mit Hilfe eines Angiotensinase - UV -Tests der Fa. Boehringer Mannheim GmbH durchgeführt, der sich in rund 2200 Einzelmessungen -durchgeführt von KOCZOREK et al.(15,16, 17) unter differenten klinischen und experimentellen Bedingungen von August 1967 bis November 1969 - als sehr zuverlässig bewährt hat. Dem Nachweisverfahren liegt die Beobachtung zugrunde, daß durch humanes Serum bzw. durch Plasma das Halbamid der Asparaginsäure aus dem synthetischen Octapeptid α - L - Asparagynil¹ - Valyl⁵ - Angiotensin II (= Hypertensin^R Ciba) mit besonders hoher Geschwindigkeit abgespalten wird.

Das Prinzip des Nachweises besteht nun darin, daß das durch die Angiotensinase - Aktivität freigesetzte Asparagin durch einen gekoppelten enzymatischen Test erfaßt wird. Dabei wird Asparagin mittels Asparaginase zu Aspartat umgesetzt, welches dann über die GOT/MDH - Reaktion auf bekannte Weise im optischen Test gemessen werden kann. Als leicht bestimmbare Meßgrösse dient letztlich aufgrund seiner Absorption bei 366 nm, 340 nm bz 334 nm NADH. Die obere Normgrenze der auf die genannte Weise bestimmten Angiotensinase - Aktivität im Serum lebergesunder Probanden liegt nach KOCZOREK et al. (17) bei rund 16 mE/ml.

2.3. STATISTISCHE METHODEN

Als Grundlage der statistischen Auswertung dienen:

- L. CAVALLI - SFORZA:
Grundbegriffe der Biometrie.
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1964.
- L. SACHS:
Statistische Auswertungsmethoden.
3.Auflage. Springer Verlag, Berlin - Heidelberg -
New York 1972.
- WISSENSCHAFTLICHE TABELLEN
7.Auflage, Documenta Geigy, Basel 1968;
1. revidierter Nachdruck 1969.

Aus den n ungruppierten Meßdaten wurden die folgenden Kennzahlen errechnet:

Medianwert	$\tilde{x}$
arithmetischer Mittelwert	$\bar{x}$
Standardabweichung des arithmetischen Mittels	$s_{\bar{x}}$
Standardabweichung	s
Variationskoeffizient (in Prozent)	V (%)

Alle Berechnungen wurden mit Hilfe des Tischcomputers Programme 101 der Fa.Olivetti GmbH unter Verwendung von selbsterstellten Programmen (Dr.KH.R.KOCZOREK und Dr.G.RINDFLEISCH) durchgeführt.

Die Häufigkeitsverteilungen wurden als Histogramme dargestellt (s. Abb. 6 - 11 im statistischen Anhang). Die rechnerische Prüfung der Daten auf zu = mindest angenäherte Normalverteilung -eine der Voraussetzungen der Anwendung des t - Tests nach Student- erfolgte mit Hilfe des sog.Sign-Tests (=Symmetrie-Test) und des R/s - Quotienten nach dem Verfahren von DAVID et al. (1954), das bei kleinen und mittleren Stichproben von L. SACHS (1972) als ein "sehr elegantes Verfahren zur schnellen Prüfung einer Stichprobe auf Normalität" apostrophiert wird.

Zur Vergleichsanalytik der Kontrolldaten mit den Experimentaldaten wurde bei Vorliegen einer angenäherten Normalverteilung der Meßwerte, d.h. genauer der Differenzen der Meßwerte der t - Test nach Student für verbundene Stichproben (Prüfung des Mittelwertes der Paardifferenzen auf Null) herangezogen. Bei nicht normalverteilten Differenzen der Meßdaten

wurde der Rang - Vorzeichen - Test von WILCOXON (Wilcoxon matched pairs signed rank test) zur Signifikanzprüfung angewandt, dessen asymptotische Effizienz bekanntlich 95 % beträgt

Die Signifikanzprüfung der durch Trasylol bewirkten Wertedifferenzen wurde auf einem Signifikanzniveau von 1 % vorgenommen, d.h. die Null - Hypothese, die einzelnen Meßwerte vor und nach Trasylol- Applikation seien gleich und zeigten nur zufallsbedingte Schwankungen, wurde verworfen, wenn bei der Signifikanzprüfung Werte für $p \leq 0,01$ erhalten wurden. Wenn nicht anders vermerkt, wurden die Signifikanzprüfungen bei einseitiger Fragestellung vorgenommen.

3. E R G E B N I S S E U N D S T A T I S T I S C H E A U S W E R T U N G D E R D A T E N

Die während der verschiedenen Versuchsphasengemessenen Enzymwerte und die Werte des Enzymsubstrats Kininogen (= das sog. Urmaterial der Statistik) sind zusammengefaßt in Tabelle 2, Seite 17 dargestellt worden, und zwar als Absolutbeträge und als prozentuale Abweichungen der jeweiligen Versuchswerte von den zugehörigen Kontrollwerten.

Die Häufigkeitsverteilungen der untersuchten biochemischen Grössen im Verlauf der einzelnen Versuchsphasen Nr. 1 bis Nr. 6 finden sich zusammen mit den zugehörigen statistischen Kennzahlen als Abbildungen 6 - 11 im statistischen Anhang. In den Abbildungen

TRASYLOL-INFUSION BEI AKUTER VIRUSHEPATITIS
AUSWIRKUNGEN AUF DIE SERUM-ENZYME

Pat.	a	b	GOT		GPT		GOT/GPT		Kininogen		Präkallikrein		LAP		ATAK	
			I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
A.	1	0	517	100	396	100	1,31	100	8,5	100	2,5	100	45,4	100	39,2	100
	2	1	495	95,7	381	96,2	1,30	99,2	9,0	106	2,5	100	43,0	94,7	38,7	98,7
	3	2	467	90,3	364	91,8	1,28	97,7	9,0	106	2,5	100	43,0	94,7	39,8	102
	4	4	463	89,6	347	87,6	1,33	102	9,5	112	2,5	100	43,4	95,6	39,2	100
	5	24	522	101	394	99,5	1,32	101	10,0	118	2,5	100	45,9	101	40,6	104
	6	48	-	-	-	-	-	-	10,0	118	2,5	100	46,7	103	41,3	105
B.	1	0	443	100	568	100	0,78	100	12,5	100	2,5	100	52,9	100	38,2	100
	2	1	416	93,9	541	95,2	0,77	98,7	13,0	104	2,5	100	50,8	96,0	35,0	91,6
	3	2	418	94,4	539	94,9	0,78	100	13,5	108	2,5	100	49,7	94,0	34,0	89,0
	4	4	408	91,6	536	94,4	0,75	96,2	13,0	104	2,5	100	50,8	96,0	35,0	91,6
	5	24	325	73,4	465	81,9	0,70	89,7	13,0	104	2,5	100	51,8	97,9	36,1	94,5
	6	48	266	60,0	345	60,7	0,77	96,7	12,5	100	2,5	100	51,8	97,9	34,5	90,3
C.	1	0	148	100	295	100	0,50	100	13,0	100	2,8	100	27,0	100	19,9	100
	2	1	108	73,0	268	90,8	0,40	80,0	12,5	96,2	2,8	100	27,0	100	17,3	89,3
	3	2	107	72,3	279	94,6	0,38	76,0	12,5	96,2	2,8	100	24,8	91,9	22,0	116
	4	4	103	68,6	273	92,5	0,38	76,0	12,0	92,3	2,8	100	24,8	91,9	22,0	111
	5	24	86,1	58,2	241	81,7	0,36	72,0	3,0	69,2	2,8	100	22,5	88,1	22,0	111
	6	48	93,0	62,8	209	70,8	0,44	88,0	20,0	154	2,8	100	24,8	91,9	23,0	116
D.	1	0	9,8	100	22,1	100	0,44	100	9,0	100	4,5	100	31,8	100	30,9	100
	2	1	10,6	108	22,1	100	0,48	108	10,0	111	4,5	100	31,1	97,8	28,8	92,2
	3	2	8,1	82,7	20,7	93,7	0,39	88,6	10,0	111	4,5	100	29,6	93,1	26,2	84,8
	4	4	10,1	103	22,4	101	0,45	102	9,5	106	4,5	100	19,0	58,7	28,2	91,3
	5	24	10,1	103	20,2	91,4	0,50	114	13,0	144	4,5	100	27,7	87,1	26,7	86,4
	6	48	9,6	96,0	19,7	89,1	0,49	111	12,0	133	4,5	100	29,3	92,1	27,7	89,6
E.	1	0	49,7	100	54,1	100	0,91	100	12,5	100	1,3	100	18,0	100	18,3	100
	2	1	46,5	93,6	49,2	90,9	0,85	104	13,0	104	1,3	100	16,5	91,7	18,8	103
	3	2	44,3	89,1	51,7	95,6	0,86	94,5	13,0	104	1,3	100	16,1	89,4	18,3	100
	4	4	46,2	92,0	50,5	94,1	0,91	100	12,0	96,0	1,3	100	17,7	98,3	19,4	106
	5	24	39,4	79,3	44,6	82,8	0,88	96,7	12,5	100	1,5	115	16,7	92,8	18,8	103
	6	48	39,4	79,3	42,2	79,0	0,93	102	13,0	104	1,2	100	16,6	92,2	17,8	97,3
F.	1	0	418	100	293	100	1,43	100	14,0	100	2,3	100	46,5	100	35,6	100
	2	1	399	95,5	273	93,2	1,46	102	13,0	92,9	2,3	100	43,2	92,9	34,5	96,9
	3	2	394	94,3	271	92,5	1,45	101	14,0	100	2,3	100	41,1	89,4	33,0	92,7
	4	4	394	94,3	268	91,5	1,47	103	12,5	99,3	2,3	100	37,8	91,3	34,5	96,9
	5	24	369	88,3	246	84,0	1,50	105	13,5	96,4	2,3	100	46,5	100	36,5	103
	6	48	369	88,3	268	91,5	1,38	96,3	13,0	92,9	2,3	100	40,0	96,0	35,6	100
G.	1	0	664	100	836	100	0,79	100	14,0	100	4,2	100	43,2	100	36,6	100
	2	1	566	85,2	738	88,3	0,78	98,7	12,5	89,3	4,2	100	37,8	87,5	34,5	94,3
	3	2	613	92,3	763	91,3	0,80	101	12,0	85,7	4,2	100	35,6	92,4	34,0	92,9
	4	4	637	95,9	787	94,1	0,81	102	12,0	85,7	4,2	100	36,7	89,0	34,5	94,3
	5	24	615	92,6	763	91,3	0,81	103	12,0	85,7	4,2	100	38,9	90,0	34,0	92,9
	6	48	539	81,2	713	85,3	0,76	96,2	12,5	89,3	4,2	100	37,8	87,5	32,4	88,5
H.	1	0	615	100	640	100	0,96	100	12,5	100	0,6	100	54,0	100	34,5	100
	2	1	541	88,0	566	88,4	0,96	100	12,0	96,0	0,6	100	47,6	88,1	33,0	95,7
	3	2	580	96,0	595	86,7	1,06	110	12,0	96,0	0,6	100	48,6	90,0	33,6	103
	4	4	615	100	640	100	0,96	100	13,0	104	0,6	100	48,6	90,0	36,1	105
	5	24	541	88,0	517	80,8	1,05	108	12,0	96,0	0,6	100	47,6	88,1	34,0	99,6
	6	48	482	80,0	495	77,3	0,99	103	11,5	92,0	0,6	100	46,5	86,1	31,4	91,0

Tab. 2: Übersicht der Einzelresultate der Bestimmungen der Serumenzymaktivitäten von GOT, GPT, LAP, ATAK (= Angiotensinase-Aktivitäten) -die Dimension dieser vier Enzyme ist mU/ml- und Präkallikrein (in KL/ml), sowie der Einzelmessungen des Enzymsubstrates Kininogen (in µg freigesetztes Bradykinin pro ml Serum) bei acht Patienten mit akuter Virushepatitis (A...H) vor, während und nach einer zweistündigen Trasylol-Infusion. Es bedeuten in den einzelnen Spalten: a = Nummer der Versuchsphase, b = Stunden nach Beginn der Trasylol-Infusion (4500 KIE/ Kg Körpergewicht), I = absoluter Betrag des Meßwertes in zugehöriger Dimension und II = Angabe der Meßwerte in Prozent des Ausgangswertes, der als Bezugswert gleich 100 Prozent gesetzt wurde.

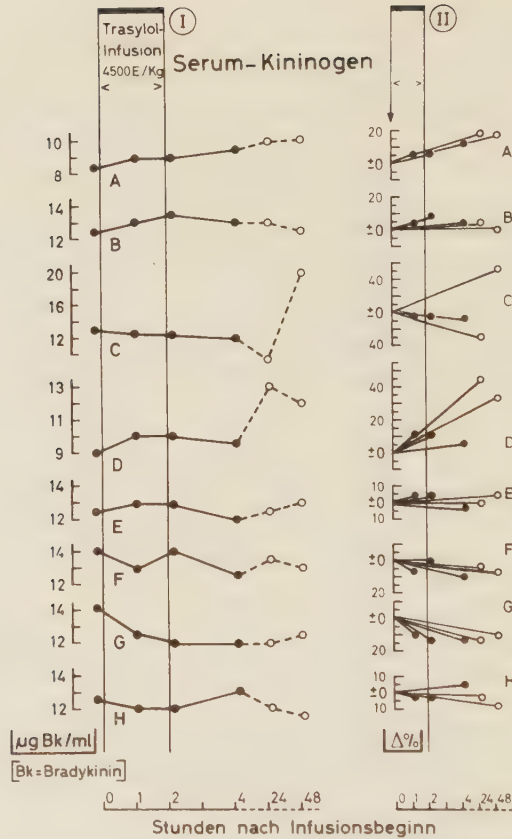


Abb 1: Zeitfunktion des Enzymsubstrates Kininogen im Serum von acht Patienten mit akuter Virushepatitis (A...H) unter dem Einfluß einer zweistündigen Trasylool - Infusion (4500 KIE/Kg Körpergewicht).
 I = Angaben der Meßwerte in µg Bradykinin/ml;
 II = Darstellung der Meßdaten als prozentuale Abweichung (=Delta-%) jeweils vom Kininogenwert in der unmittelbar vor Infusionsbeginn entnommenen Blutprobe.

1 - 5 sind die durch Trasylol bewirkten Änderungen der Kininogenkonzentration, der Serumtransaminasen, der sog. Leucinaminopeptidase und der Angiotensinase-Aktivität synoptisch-graphisch dargestellt.

3.1. SERUM - KININOGEN

Tab. 2, S.17; Abb. 1, S.18 und Abb. 6, S.44.

Die Kontrollwerte der acht Patienten mit akuter Virus= hepatitis lagen zwischen $8,5 \mu\text{g Bk/ml}$ und $14,0 \mu\text{g Bk/ml}$; der Mittelwert wurde mit $12,0 \mu\text{g Bk/ml}$ und die Standard=abweichung mit $2,1 \mu\text{g Bk/ml}$ errechnet. Eine Stunde nach Beginn der Trasylolinfusion betrug der Mittelwert der Kininogen (als $\bar{x} \pm 1s$ angegeben) - Konzentration $= 11,9 \pm 1,53 \mu\text{g Bk/ml}$, unmittelbar nach Stopp der In= fusion $= 12,0 \pm 1,71 \mu\text{g Bk/ml}$, zwei Stunden nach Trans= fusionsende $= 11,7 \pm 1,41 \mu\text{g Bk/ml}$, weitere 20 Stunden später $= 11,9 \pm 1,58 \mu\text{g Bk/ml}$ und schließlich 48 Stun= den nach Versuchsbeginn $= 13,1 \pm 2,97 \mu\text{g Bk/ml}$.

Die Signifikanzprüfung auf dem 1% - Niveau ließ einen Unterschied zwischen den Wertender Versuchsphasen und den Kontrollwerten anhand der vorliegenden Stichprobe nicht erkennen, insbesondere keine gerichtete Änderung der Kininogenkonzentration als Folge der Trasylol = applikation. Die Extremänderungen von mehr als 20 % bei den beiden Patienten C. und D. 24 und 48 Stunden nach Versuchsbeginn müssen demnach als rein zufällige Ausnahmebeobachtungen angesehen werden.

3.2. SERUM - ENZYM - AKTIVITÄTEN

3.2.1. PRÄKALLIKREIN

Tab.2, S.17; Abb.7, S.45.

Die Serum - Präkallikreinwerte lagen zu Beginn der Untersuchung und auch im anschliessenden Verlauf während allen Versuchsphasen in einem Bereich zwischen 0,6 KE/ml und 4,5 KE/ml. Als Mittelwert wurde für alle Versuchsphasen konstant eine Konzentration im Serum von $2,59 \pm 1,31$ KE/ml errechnet. Das Präkallikrein erfuhr somit durch die Trasylolapplikation während des Beobachtungszeitraums keine erkennbare Änderung. Lediglich bei einem einzigen Patienten (= Pat.E.) wurde einmal (nämlich in Phase 5) eine 15 %ige Steigerung des Präkallikreins von 1,3 KE/ml auf 1,5 KE/ml beobachtet. Diese vereinzelte Änderung ist vermutlich durch einen methodischen Fehler bedingt. - Im Normalfall lassen sich aus menschlichen Sera ca. 3 - 4 KE/ml Präkallikrein freisetzen (11).

3.2.2. GLUTAMAT - OXALACETAT - TRANSAMINASE (=SGOT)

Tab.2, S.17; Abb. 2,S.21 und Abb. 8, S. 46 .

Die SGOT - Werte der verschiedenen Versuchsphasen konnten nicht mehr als zumindest angenähert normalverteilt angesehen werden. Somit wurde die Prüfung der Null - Hypothese jeweils mit Hilfe des Wilcoxon-Tests für Paardifferenzen vorgenommen. Medianwerte bzw. Mittelwerte und Standardabweichungen müssen in Abb. 8 eingesehen werden.

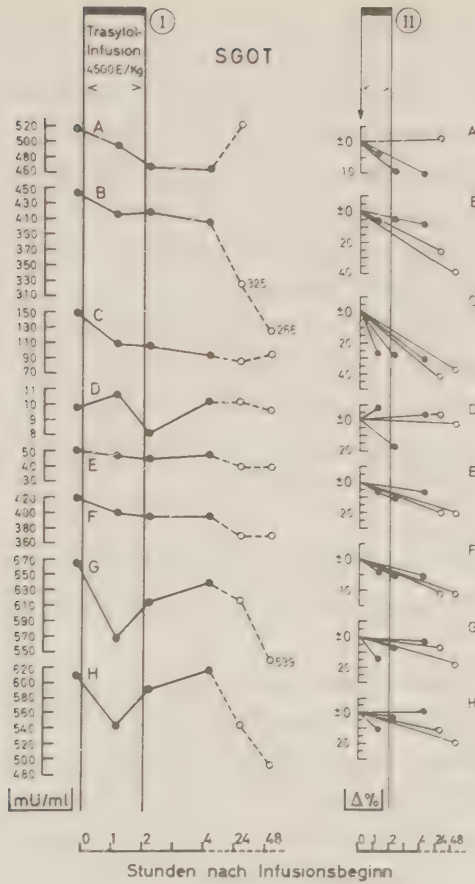


Abb. 2: Zeitfunktion der Serumenzymaktivität der GOT unter dem Einfluß einer Trasylool - Infusion (4500 KIE/Kg Körpergewicht) bei acht Patienten (A...H) mit akuter Virushepatitis.
 I = Angaben der Meßwerte in mU/ml; (=mE/ml);
 II = Darstellung der Meßdaten als prozentuale Abweichung (= Delta-%) jeweils vom GOT - Wert der unmittelbar vor Infusion entnommenen Blutprobe.

Die Signifikanzprüfung auf dem 1 %-Niveau ergab eine signifikante ($p \leq 0,005$) Senkung der SGOT - Werte durch Trasylol, nicht nur am Ende der Trasylol - Infusion, sondern auch bereits eine Stunde nach Beginn der Trasylolapplikation ($p \leq 0,01$). Vier und 24 Stunden nach Infusionsbeginn, d.h. zwei und 22 Stunden nach Infusionsstopp, betrug die Wahrscheinlichkeit für ein lediglich zufallsbedingtes Ergebnis nur $p \leq 0,025$; sie erreichte jedoch 48 Stunden nach Versuchsbeginn wieder das geforderte Signifikanzniveau von $p \leq 0,01$! Vermutlich würde bereits eine relativ geringe Fallzahl-Erhöhung signifikante Befunde auch für die Versuchsphasen 4 und 5 erbringen.

3.2.3. GLUTAMAT - PYRUVAT - TRANSAMINASE (= SGPT)

Tab. 2, S.17; Abb. 3, S.23 und Abb.9, S.47.

Die statistischen Kennzahlen und die Einzelverläufe müssen hier wiederum den entsprechenden Abbildungen entnommen werden. Obwohl nach dem DAVID - Test hier zumindest angenähert normalverteilte Stichprobenwerte vorlagen und somit eine Prüfung der Null-Hypothese mit dem t - Test für verbundene Stichproben erlaubt gewesen wäre, wurden die Signifikanzprüfungen aus Gründen der besseren Übersicht ebenfalls (d.h. wie bei Abschnitt 3.2.2.) mit Hilfe des Wilcoxon -Tests für Paardifferenzen durchgeführt.

Es ergaben sich für die SGPT hierbei die gleichen Signifikanzwahrscheinlichkeiten wie für die SGOT für

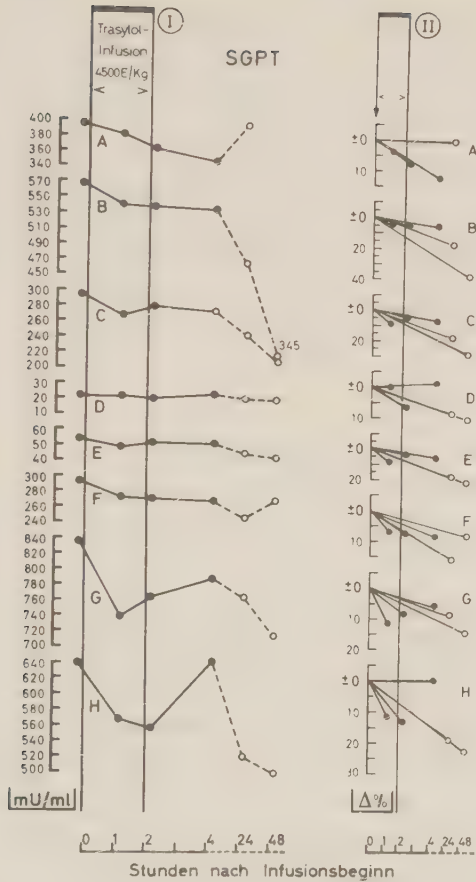


Abb.3: Zeitfunktion der Serumenzymaktivität der GPT unter dem Einfluß einer Trasylol - Infusion (4500 KIE/Kg Körpergewicht) bei acht Patienten (A...H) mit akuter Virushepatitis.
 I = Angaben der Meßwerte in mU/ml (=mE/ml);
 II = Darstellung der Meßdaten als prozentuale Abweichung (= Delta-%) vom GPT - Wert jeweils der unmittelbar vor Infusion entnommenen Blutprobe.

die Versuchsphase 2, 3, 5 und 6! Siehe hierzu den Abschnitt 3.2.2. Im Gegensatz zu den SGOT - Resultaten waren jedoch die Befunde der Versuchsphase 4 bereits bei der vorliegenden Fallzahl signifikant verschieden ($p \leq 0,005$) von den Befunden der Versuchsphase 1. Die Signifikanzprüfung der Versuchsphase 4 gegen Versuchsphase 1 mit dem effizienteren t-Test für verbundene Stichproben erbrachte übrigens bestätigend ein ebenfalls signifikantes Ergebnis für die mittlere Differenz dieser Paardifferenzen ($p \leq 0,01$).

3.2.4. SERUM - LEUCINAMINOPEPTIDASE

(= LEUCIN - ARYLAMIDASE = LAP)

Tab.2,S.17; Abb.4, S. 25 und Abb.10, S.48.

Ausgenommen die LAP-Werte der Versuchsphase 4 waren die Werte der einzelnen Versuchsphasen zumindest angenähert normalverteilt. Die Originaldaten sind der Tabelle 2,S.17, die Verläufe unter Trasylol bei den einzelnen Patienten der Abbildung 4 zu entnehmen. Die statistische Prüfung der Versuchsphase 4 auf Signifikanz wurde mit dem Wilcoxon-Test durchgeführt; die übrigen Versuchsphasen wurden mit Hilfe des t-Tests für verbundene Stichproben auf signifikante Unterschiede gegenüber der Kontrollphase geprüft.

Auf dem geforderten Signifikanzniveau von 1 % zeigten verminderte Werte die Versuchsphase 2 ($p \leq 0,01$), die Versuchsphase 3 ($p \leq 0,0025$) und die Versuchsphase 4 ($p \leq 0,005$). Für die Versuchsphasen 5 und 6 ließ sich

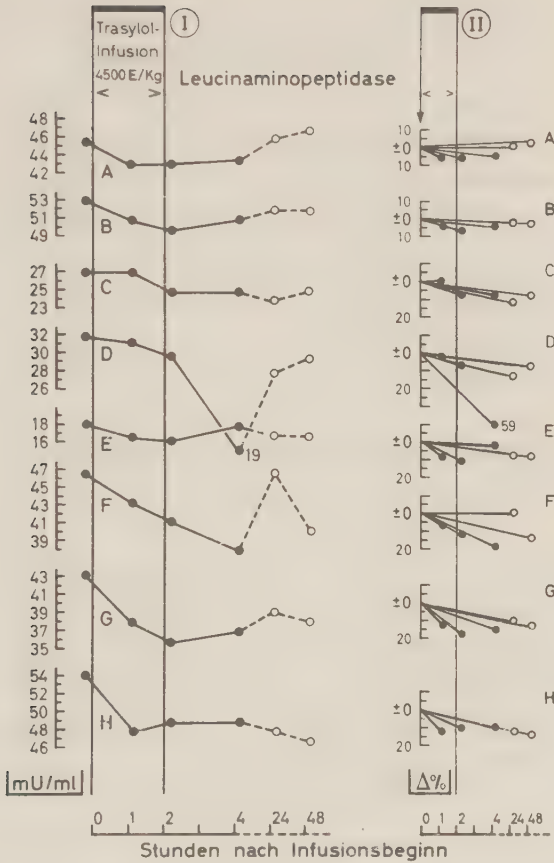


Abb. 4: Zeitfunktion der Serumenzymaktivität der LAP unter dem Einfluß einer Trasylol - Infusion (4500 KIE/Kg Körpergewicht) bei acht Patienten (A...H) mit akuter Virushepatitis.
 I = Angaben der Meßwerte in mU/ml (= mE/ml);
 II = Darstellung der Meßdaten als prozentuale Abweichung (= Delta-%) jeweils vom LAP - Wert der unmittelbar vor Infusion entnommenen Blutprobe.

ein Unterschied gegenüber den Kontrollwerten nicht sichern. Die berechneten Wahrscheinlichkeiten jedoch ($p \leq 0,0125$ sowohl für Versuchsphase 5 als auch für Versuchsphase 6) für diese beiden Versuchsphasen für ein rein zufälliges Auftreten der beobachteten Unterschiede gegenüber der Kontrollphase lassen vermuten, daß eine nur wenig grössere Fallzahl die geforderte Signifikanz ergeben würde. Aus den vorliegenden Ergebnissen ist immerhin bereits ein unmittelbarer Trasyloleffekt auf die Serum - LAP eindeutig abzuleiten.

3.2.5. SERUM - ANGIOTENSINASE - AKTIVITÄT (=ATAK)

Tab.2, S.17; Abb.5, S.27 und Abb.11, S.49.

Die Serum - ATAK - Werte erwiesen sich nur in der Versuchsphase 2 als nicht mehr angenähert normalverteilt, so daß hier der Wilcoxon - Test zur Signifikanzprüfung eingesetzt werden mußte, während die anderen Versuchsphasen mit Hilfe des t - Tests geprüft werden konnten.

Das geforderte Signifikanzniveau von 1 % für einen bedeutsamen Unterschied stellte sich in keiner der Versuchsphasen ein; und es fand sich lediglich für die Versuchsphase 2 eine etwas auffällige Wahrscheinlichkeit von $p \leq 0,025$, die eine etwaige Nicht - Zufälligkeit des Unterschieds zur Kontrolle vermuten ließ. Die Ausgangswerte der ATAK lagen bei allen acht Patienten sicher oberhalb des Bereichs gesunder Kontrollpersonen. Obwohl im Einzelfall eine bis zu

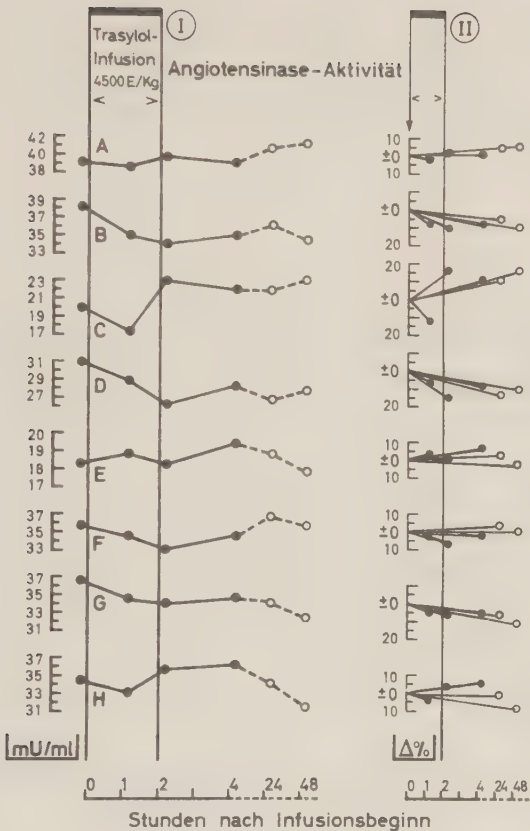


Abb. 5: Zeitfunktion der Serumenzymaktivität der ATAK (= Angiotensinase-Aktivität) unter dem Einfluß einer Trasylool - Infusion (4500 KIE/Kg Körpergewicht) bei acht Patienten (A...H) mit akuter Virushepatitis.

I = Angaben der Meßwerte in mU/ml (=mE/ml);

II = Darstellung der Meßdaten als prozentuale Abweichung (= Delta-%) jeweils vom ATAK - Wert der unmittelbar vor der Infusion entnommenen Blutprobe.

ca. 16 %ige Senkung der ATAK unter Trasylol registriert wurde, konnte bei keinem der Patienten -anders als bei der LAP- eine Senkung der Enzymaktivität durch Trasylol in den Normbereich hinein beobachtet werden.

4. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Gegenwärtig liegen zahlreichere Informationen über Wechselwirkungen zwischen dem Renin - Angiotensin - System und Störungen der Leberfunktionen beim Menschen vor (15,16,22) als über die Bedeutung der kranken Leber für die Funktionen des Kallikrein - Kinin - Systems, oder umgekehrt. Daher scheint uns die Sicherung von Beobachtungen über die Auswirkungen von Lebererkrankungen auf das Kallikrein - Kinin - System von besonderem Interesse zu sein, nicht nur aus pathophysiologischen Erwägungen, sondern auch wegen der Möglichkeit, mit Trasylol, dem bei anderen Erkrankungen bereits bewährten Proteinaseinhibitor, hepatisch bedingte Störungen des Kallikrein - Kinin - Systems effektiv wieder auszugleichen.

Wir waren daher überrascht, daß unsere Untersuchungen über das Verhalten des Serum - Kininogens bei der akuten Virushepatitis zu anderen Ergebnissen führten, als denjenigen, die BLÜMEL et al. (1 - 3) mitgeteilt -übrigens als bislang einzige Autoren- hatten. BLÜMEL et al. (3) berichteten nämlich (der besseren Übersicht halber haben wir die folgenden Aussagen nummeriert)

- erstens über deutlich verminderte Kininogenspiegel im Plasma von 12 Patienten mit akuter Hepatitis gegenüber 24 gesunden Kontrollpersonen,
- zweitens über einen Anstieg des Kininogenspiegels "am Verlaufsende der Erkrankung ... wieder bis gegen die Norm" (3) und
- drittens über einen "deutlichen, vorübergehenden Anstieg des Kininogenspiegels, der schon eine Stunde nach Infusionsbeginn einsetzt und nach Beendigung der Infusion noch weiterhin bis maximal 20 % über dem gemessenen Ausgangswert ansteigt";
- viertens stellten sie fest, daß bezeichnenderweise der Kininogenspiegel etwa zwei Stunden nach Beendigung der Infusion wieder deutlich absänke, was mit der bekannten Halbwertszeit des Trasylols zeitlich gut übereinstimmen würde; und schließlich würden
- fünftens gesunde Probanden das gleiche Verhalten zeigen.

BLÜMEL und Mitarbeiter kamen zu ihren Resultaten auf Grund von Untersuchungen, bei denen sie Trasysylol an insgesamt sieben Hepatitiskranke intravasal verabreicht hatten (3).

Unsere eigenen, hier vorgelegten, Ergebnisse weichen insofern wesentlich von denen der BLÜMEL-Gruppe ab, als wir bei keinem einzigen der acht von uns untersuchten Patienten eine Verminderung der Kininogenspiegel gegenüber gesunden Probanden fanden! Hierbei akzeptieren wir mit WERLE (in 11) den von DINIZ und

CARVALHO (6,7) ermittelten Bereich von 7,4 - 14,3 μg BK/ml mit einem Mittelwert von 10,6 μg BK/ml als Kininogen - Normalwertbereich für den gesunden Menschen, insbesondere auch, weil die diskutierten Kininogenbestimmungen von uns (wie auch von BLÜMEL und Mitarbeitern) mit einer Modifikation der von DINIZ und CARVALHO (6) angegebenen Methode durchgeführt worden sind.

Während die Kontrollwerte, die wir bei unseren Patienten mit akuter Virushepatitis gemessen haben, mit einem Bereich von 8,5 - 14,0 μg BK/ml durchaus dem Normbereich von DINIZ und CARVALHO entsprechen, würde der Mittelwert unserer Patienten mit $12,0 \pm 2,1$ $\mu\text{g}/\text{ml}$ Kininogen sogar eher eine Erhöhung, als eine Erniedrigung des Kininogenspiegels bei akuter Virushepatitis anzeigen. Beim Vergleich dieser unserer Werte mit dem von BROCKLEHURST und ZEITLIN (37) für Männer und Frauen bestimmten Normalwertbereich von 3,9 - 8,2 μg BK/ml Kininogen oder auch beim Vergleich mit dem von HABERMANN (13) angenommenen Normbereich für Erwachsene von 3- 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ Kininogen müssten übrigens alle unsere Hepatitis-Kontrollwerte als eindeutig erhöht eingeordnet werden. Hier wäre vielleicht noch zu ergänzen, daß in neuerer Zeit DINIZ et al.(38) einen Normalwertbereich von 6,5 - 12,6 μg BK/ml Kininogen mit einem Mittelwert von 9,3 μg Bk/ml für Erwachsene angegeben haben.

Ein direkter Vergleich unserer Befunde mit den Normalwerten von BLÜMEL et al.(3) ist leider nicht möglich, da die Autoren keine absoluten Werte publiziert

haben. Darüber hinaus ist es auch erstaunlich, daß BLÜMEL et al.(3) ihre Hepatitis-Daten als Einzelwerte mit dem Mittelwert ihrer gesunden Probanden verglichen haben, ohne den Streubereich ihrer Normalwerte anzugeben bzw. zu berücksichtigen; ein statistischer Vergleich unter korrekten Gesichtspunkten wäre für ihre beiden Kollektive wohl möglich und sicherlich überzeugender gewesen!

Obwohl wir bisher über keine eigenen Beobachtungen über den Verlauf des Kininogenspiegels bei der Hepatitis verfügen, möchten wir festhalten, daß die Aussagen von BLÜMEL et al.(3) über die annähernde Renormalisierung des Kininogenspiegels mit Besserung der Leberfunktionen offensichtlich lediglich auf einem einzigen Wert beruhen, der gegenüber vier Vorwerten im Verlauf erhöht war (Abbildung 3 in der Publikation der Autoren)! An dieser Stelle sei auch noch erwähnt, daß die Autoren in der gleichen Publikation konstatieren, "daß gleichzeitig mit dem beschriebenen Anstieg des Plasmakininogenspiegels die Transaminasenaktivität deutlich absinkt". Und ferner: "Nach unseren bisherigen Beobachtungen blieben die Veränderungen der Transaminasen wesentlich länger nachweisbar als jene des Plasmakininogenspiegels". Zur Überprüfung dieser beiden Aussagen verweisen die Autoren den interessierten Leser auf die Abbildung 5 ihrer Publikation. Doch leider ist aus dieser Abbildung kein einziger Beleg für die Gültigkeit ihrer Aussagen zu ersehen! Und der Unstimmigkeiten in dieser zitierten Publikation nicht genug, wird im Ergebnisteil von einem, aus Abb.4 a zu

entnehmenden, Anstieg des Kininogenspiegels bis maximal 20 % über dem gemessenen Ausgangswert gesprochen, während die Betrachtung dieser Abbildung jedoch einen maximalen Anstieg bis ca. 200 % (!) enthüllt.

Da sich, zu diesen Unstimmigkeiten hinzukommend, auch die Frage nach einer etwaigen statistischen Sicherung der Änderungen der Plasmakininogenspiegel durch die intravasale Trasylolapplikation bei Kontrollpersonen und bei Hepatitiskranken aus den Angaben von BLÜMEL et al.(3) heraus nicht beantworten lässt, können wir den hypothetischen Erwägungen, die von BLÜMEL et al. (3) aus ihren Befunden abgeleitet werden, nicht folgen. Wir können die Gedanken der genannten Autoren vor allem aber auch darum nicht nachvollziehen, weil wir aufgrund unserer eigenen Ergebnisse eine der Voraussetzungen der Diskussionen der BLÜMEL'schen Arbeitsgruppe nicht bestätigen können, nämlich den als deutlich beschriebenen, vorübergehenden Anstieg des Kininogens unter Trasylol.

Wir fanden bei unseren eigenen Untersuchungen bei der akuten Virushepatitis unter Trasylol (s.a.Tab.2,Abb.1, Abb.6) neben Anstiegen auch Senkungen des Kininogens zu den verschiedenen Zeitpunkten nach Beginn bzw.nach Ende der Trasylolinfusionen. Die statistische Analyse unserer diesbezüglichen Befunde gestattet es nicht, die Null-Hypothese der Gleichheit der Kontroll -und der jeweiligen Versuchsdaten auf dem von uns auf 1 % festgelegten Signifikanzniveau zu verwerfen.Das bedeutet mit anderen Worten, daß sich unter den ge=

wählten Versuchsbedingungen ein statistisch gesicherter Trasylol-effekt auf den Serum-Kininogenspiegel von Patienten mit akuter Virushepatitis auf dem 1 %-Signifikanzniveau nicht erkennen ließ,

Worauf diese Unterschiede zwischen unseren Befunden und denen der BLÜMEL-Gruppe zurückzuführen sind, muß vorläufig offen bleiben, wenn man das differente Verhalten der Kininogenspiegel nicht dadurch erklären kann, daß BLÜMEL et al.(3) eine 10 %ige Dextrose, wir selbst aber unter Rücksichtnahme auf die osmotisch - diuretischen Effekte höherprozentiger Glukoselösungen eine nur 5 %ige Glukoselösung als Infusionsvehikel für das Trasylol verwendet haben. Hämokonzentration kann nämlich zu einem -letztlich temporären- Anstieg von Kininogenspiegeln führen (12,13). Davon abgesehen, wird in der Literatur auch die Ansicht vertreten, daß trotz der Ähnlichkeiten der benutzten Methoden die Kininogenwerte verschiedener Autoren schwerlich vergleichbar seien (13). Wir möchten hier ergänzen:... "in ihrer absoluten Höhe schwerlich vergleichbar sind"; denn nach unserer Ansicht müssen durch gleiche experimentelle Bedingungen ausgelöste Änderungen des Kininogenspiegels auch bei verschiedenen Arbeitsgruppen das gleiche Vorzeichen aufweisen, d.h. diese Änderungen müssen unbeschadet der Höhe der absoluten Werte in der gleichen Richtung ablaufen und relativierbar sein.

Das Verhalten der Präkallikreinwerte bei der akuten Virushepatitis zeigte nach unseren Ergebnissen zwei Besonderheiten. Erstens lagen sie bei allen acht

Patienten ausserhalb des von WERLE (32) mit 3 - 4 KE/ml für menschliche Normalseren angegebenen Bereichs. Sechs Patienten lagen mit Werten zwischen 0,6 bis 2,8 KE/ml unterhalb des Normbereichs und zwei Patienten (Pat.D. und Pat.G.) lagen mit 4,5 bzw. 4,2 KE/ml Präkallikrein oberhalb dieses Bereichs. Zweitens bewiesen die Präkallikreinwerte bei allen Patienten während der gesamten Beobachtungszeit in jeder Versuchsphase eine auffallende Konstanz; d.h. mit anderen Worten, daß die Serumpräkallikreinwerte bei der akuten Virushepatitis unter den gewählten Versuchsbedingungen absolut uneinflussbar durch Trasylol waren, bzw. durch eventuelle mittelbare Trasylolwirkungen.

Es ist schon länger bekannt, daß partielle Leberextirpation bei Ratten zu einer Verminderung der Präkallikreinkonzentration des Blutes führt. Regeneration der Leber führt zu einem Wiederanstieg der Präkallikreinwerte. Eine Leberschädigung durch Tetrachlorkohlenstoff führt beim Hund ebenfalls zu einer Verminderung der Plasmapräkallikreinkonzentration im Experiment bis zum 7. Tag nach Setzen der Schädigung. Danach kommt es zu einer Renormalisierung der Werte. Bei Patienten mit chronischer Leberschädigung sind die Plasmapräkallikreinspiegel nach WERLE et al. (11,31) ebenfalls erniedrigt. In neuerer Zeit berichteten COLMAN et al. (5) über einen statistisch gesicherten Abfall ($p \leq 0,01$) des Plasmapräkallikreins bei sechs Patienten mit Leberzirrhose gegenüber den Werten von 36 Normalpersonen.

In diesen Rahmen lassen sich unsere bei akuter Virushepatitis gemachten Beobachtungen ohne Mühe einordnen; sie ergänzen vor allem die Beobachtung, daß offensichtlich Leberschäden verschiedener Pathogenese und unterschiedlicher Schweregrade zu einer verminderten Präkallikrein-Konzentration im Blut führen können. Die Frage nach der Bedeutung dieser Konzentrationsänderungen des Präkallikreins im Rahmen biologischer Regelungen, wie etwa der Blutdruckregulation, kann heute noch nicht beantwortet werden. Denn solange wir nicht über detaillierte Verlaufsuntersuchungen bei Lebererkrankungen -wie z.B. der akuten und der chronischen Hepatitis- verfügen, ließen sich bestenfalls nur Mutmaßungen anstellen.

Die mehrmals zitierte Arbeitsgruppe um BLÜMEL hat neben dem Plasmakininogenspiegel unter Trasylol auch das Verhalten der Serumtransaminasen unter den gleichen Versuchsbedingungen untersucht. Ihre diesbezüglichen Ergebnisse subsummierten die Autoren unter drei Feststellungen, und zwar

- erstens: "Eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Plasmakininogenreduktion und der Transaminasenaktivität besteht nicht",
- zweitens: "Bereits vier Stunden nach intravasaler Trasylolgabe läßt sich ein deutlicher Abfall der Aktivitäten von SGOT und SGPT erkennen", und
- drittens unter der (schon einmal im Zusammenhang mit der Diskussion der Kininogenspiegel erwähnten) Feststellung einer gleichzeitigen inversen Änderung

von Kininogen und Transaminasen, wobei die Veränderungen der Transaminasen länger nachweisbar gewesen wären als die des Plasmakininogens.

BLÜMEL und Mitarbeiter (3) haben es jedoch wiederum versäumt, diese Aussagen hinreichend mit entsprechenden Daten in ihrer Publikation zu belegen, insbesondere fehlt auch die Angabe über die Anzahl der Patienten, bei denen diese Beobachtungen gemacht worden sind, so daß sich diese Aussagen für vergleichende Betrachtungen nur schwer und mit Einschränkungen heranziehen lassen. Von anderen Arbeitsgruppen aber sind ähnliche Untersuchungen bisher leider nicht durchgeführt worden.

Um so überraschter waren wir, als sich für zumindest eine der Aussagen der BLÜMEL-Gruppe eine Bestätigung durch unsere eigenen Beobachtungen ergeben hat, nämlich die Feststellung, daß sich ein deutlicher Abfall der Transaminasenaktivität bei akuter Hepatitis unter Trasylol bereits nach wenigen Stunden nachweisen lassen. Aufgrund unserer Ergebnisse müssen wir die Aussage sogar noch dahingehend erweiternd ergänzen, daß ein statistisch auf dem 1 %-Signifikanzniveau gesicherter Trasyloleffekt auf die Transaminasenaktivität im Serum von Patienten mit akuter Virushepatitis bereits nach einer Stunde erkennbar wird! Die Befunde nach Beendigung der Trasylolinfusion (das sind zwei Stunden nach Infusionsbeginn) sind ebenfalls auf dem 1 %-Niveau signifikant verschieden von den Kontrolldaten. In Betracht dieser statistisch mit einem $p \leq 0,01$ gesich-

erten Früheffekte von Trasylol auf die Transaminasenaktivität bei unseren Patienten mit akuter Virushepatitis halten wir die Mitteilung von BOEDER (4) erneut für dringlich beachtenswert, der über erste überzeugende Therapieversuche mit Trasylol bei sechs Patienten mit einer Hepatopathie berichtet hat.

Das Verhalten der Leucinarylamidase, der LAP, erscheint uns darum in einem interessanten Licht, weil dieser sog. Leucinaminopeptidase für Diagnose und Verlaufsbeurteilung hepatobiliärer Erkrankungen ein besonderer Wert zugemessen wird. Neuere Befunde über die Anreicherung der Arylamidase(n) in besonderen, der Leberzellmembran knopfartig aufsitzenden Partikeln, die in die Gallengänge hineinragen, erleichtern das Verständnis, warum eine Erhöhung dieses Enzyms im Serum vor allem bei Cholestasen beobachtet wird (36). Die Arylamidasen werden heute als lysosomale Enzyme angesehen.

Die starke Senkung der Serum - LAP, die bereits nach einer Stunde unter Trasylol zu einem signifikanten ($p \leq 0,01$) Unterschied gegenüber den Kontrollen führt und welcher zwei Stunden nach Beendigung der Trasylolinfusion immer noch signifikant nachweisbar ist ($p \leq 0,005$), war bisher unbekannt. Dieses Ergebnis erhöht in unseren Augen die Bedeutung, die der Trasylolwirkung auf die Serumtransaminasen bei der akuten Virushepatitis möglicherweise zukommt. Welche Position diesem Ergebnis innerhalb des Kallikrein - Kinin - Systems einzuräumen ist, bleibt abzuwarten. Wir wissen zwar seit 1950 durch WERLE et al. (33), daß am Kininase=

System des Serums hauptsächlich Carboxy - und Amino=peptidasen beteiligt sind; aber wir wissen auch (9), daß ein Abbau des Bradykinins (= von Kinin -9) vom Aminoende her durch Aminopeptidasen strenger Spezi=fität -wie z.B. der Leucinaminopeptidase- nicht erfolgt (11). Bradykinin wird N - terminal durch die Prolin=iminopeptidase (= Prolidase) abgebaut. Hingegen ist jedoch der N -terminale Abbau von Kinin - 10 und von Kinin - 11 durch die Leucinaminopeptidase bekannt (9,11).

Wie bei der Serum - LAP ist auch das Verhalten der Serum - Angiotensinase(n) unter dem Einfluß des poly=valenten Protease - Inhibitors Trasylol bisher noch niemals untersucht worden. In Kenntnis der soeben dis=kutierten Ergebnisse über die sogen. LAP ist es doch überraschend, daß sich für die Angiotensinase - Akti=viät für keine einzige der Versuchsphasen mit sta=tistischen Methoden ein Unterschied gegenüber den Kon=trollwerten auf dem 1%-Signifikanzniveau sichern ließ, obwohl man im Einzelverlauf Senkungen der Serum-Angio=tensinase-Aktivität im Zusammenhang mit der Trasylol=applikation durchaus beobachten kann. Weil die Serum - Angiotensinasen wie die Serum - LAP zu den Arylamidasen gerechnet werden, haben wir dieses Ergebnis nicht von vornherein erwartet. Daher läßt dieses unterschiedliche Verhalten von Angiotensinase und Leucin-Arylamidase ge=genüber Trasyloleinflüssen einmal mehr die Vermutung zu, daß es sich bei der Serum - Angiotensinase um ein Enzym besonderer Charakteristik handelt, welches deutlich von der sog.LAP abtrennbar ist. Auf die auftauchende Frage,

warum die sog. LAP in so viel ausgeprägterem Maße als die Serum-Angiotensinase dem Einfluß des polyvalenten Protease-Inhibitors Trasylol unterliegt, können wir zur Zeit noch keine bündige Antwort geben. Man wird zunächst einmal klären müssen, ob sich diese beiden Enzyme unter den gleichen Versuchsbedingungen bei anderen Erkrankungen, bei welchen Abweichungen des Kallikrein - Kinin - Systems von der Norm bekannt sind oder vermutet werden, ähnlich oder völlig anders verhalten.

5. Z U S A M M E N F A S S U N G

Es wurde bei acht Patienten (vier Frauen und vier Männern im Alter zwischen 21 und 60 Jahren) mit akuter Virushepatitis untersucht, welchen Einfluß der polyvalente Protease - Inhibitor Trasylol auf die Serumkonzentrationen bzw. Serumaktivitäten der folgenden biochemischen Größen ausübt: Kininogen, Präkallikrein, Glutamat - Oxalacetat - Transaminase, Glutamat - Pyruvat - Transaminase, Leucin - Arylamidase und Angiotensinase - Aktivität.

Die Diagnose der akuten Virushepatitis war aufgrund der klinischen Symptomatik und der üblichen biochemischen Befunde gestellt und in jedem Fall durch das histologische Untersuchungsergebnis eines durch perkutane Leberbiopsie gewonnenen Gewebestanzzyinders gesichert worden. Fünf der Patienten befanden sich zur Untersuchungszeit in einem deutlich bis stark ikterischen Stadium ihrer Erkrankung, zwei Patienten waren nach einem ikterischen

Stadium bereits wieder abgeblasst und boten renormalisierte Werte des Gesamtbilirubins, und in einem Fall handelte es sich um eine anikterische Verlaufsform der akuten Virushepatitis.

Trasylol wurde am Versuchstag den nüchternen Patienten in einer Dosierung von 4500 KIE/Kg Körpergewicht in 250 ml einer 5 %igen Glucoselösung in einer 2stündigen Infusion intravenös appliziert. Die Bestimmung der biochemischen Serumgrößen erfolgte jeweils eine, zwei, vier, 24 und 48 Stunden nach Beginn der Trasylolinfusion und wurde mit adäquaten Methoden ausgeführt.

Die Messergebnisse wurden tabellarisch und graphisch dargestellt und mit entsprechenden statistischen Methoden unter Beachtung aller geforderten Voraussetzungen ausgewertet. Es ergab sich dabei im einzelnen:

1. Die Kontrollwerte der acht Patienten lagen, im Gegensatz zu Literaturangaben (BLÜMEL und Mitarbeiter), für Serum-Kininogen mit einem Mittelwert von $12,0 \pm 2,1$ $\mu\text{g/ml}$ durchweg im Bereich der Norm, waren also in keinem der Fälle erniedrigt.
2. Wiederum im Gegensatz zu den Angaben von BLÜMEL et al.(3), wurde unter Trasylol zu keinem der gewählten Untersuchungszeitpunkte (eine und zwei Stunden nach Beginn der Trasylol-Infusion, sowie zwei, 22 und 46 Stunden nach Ende der Infusion) eine Abweichung von den Kontrollwerten beobachtet, die sich auf dem 1 %-Signifikanzniveau statistisch hätte sichern lassen.

3. Die Serum-Präkallikreinwerte der acht Patienten mit akuter Virushepatitis wurden mit einem Mittelwert von $2,59 \pm 1,31$ KE/ml (Bereich: 0,6 - 4,5 KE/ml) bestimmt. Sie waren in mehr als der Hälfte der Fälle gegenüber der Norm gesunder Probanden vermindert.
4. Unter Trasylol blieben die Präkallikreinwerte zu jedem gewählten Untersuchungszeitpunkt völlig unverändert.
5. Die Serum - Transaminasen wurden bei akuter Virushepatitis durch Trasylol statistisch signifikant ($p \leq 0,01$) vermindert und zwar bereits nach einstündiger Trasylolverabreichung.
6. Die sog. Leucinaminopeptidase, die u.a. am N-terminalen Abbau von Kinin-10 und Kinin-11 beteiligt ist, wird bei akuter Virushepatitis durch Trasylol ebenfalls statistisch signifikant ($p \leq 0,01$) gegenüber den Kontrollwerten vermindert. Wie bei den Transaminasen ist dieser Trasyloleffekt bereits eine Stunde nach Infusionsbeginn auf dem geforderten 1 %-Niveau statistisch gesichert. Das Verhalten der sog. LAP unter Trasylol bei akuter Virushepatitis, wie es hier berichtet wird, scheint bisher nicht bekannt zu sein.
7. Die Serum-Angiotensinase, eine andere Aminopeptidase, wird durch Trasylol statistisch signifikant (Prüfung wiederum auf dem 1 %-Signifikanzniveau) nicht vermindert, obwohl eine entsprechende Tendenz in einzelnen Verläufen zu beobachten war.

Die einzelnen Ergebnisse wurden im Zusammenhang mit den gegenwärtig vorliegenden Literaturbefunden eingehend diskutiert. Demnach scheinen insgesamt weiterführende Untersuchungen über den Effekt von Trasylol auf das biochemische, immunologische und histologische Geschehen bei akuter Virushepatitis wünschenswert und gerechtfertigt zu sein.

6. TABELLARISCHER ANHANG

6.1. HÄUFIGKEITSVERTEILUNGEN UND
STATISTISCHE KENNZAHLEN

Serum-Kininogen

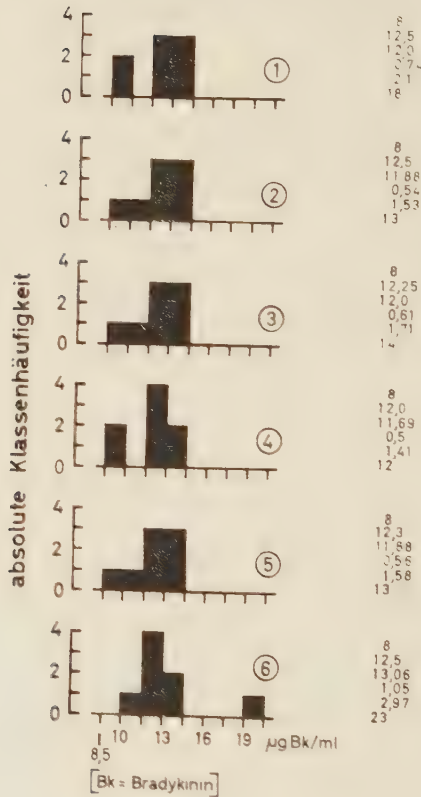


Abb. 6: Häufigkeitsverteilung des Serum - Kininogens von jeweils acht Patienten mit akuter Virushepatitis im Verlauf der Versuchsphasen Nr. 1 bis Nr.6 (siehe auch S.9 und S.19). In den rechts aufgeführten Zahlengruppen sind die zur jeweiligen Verteilung gehörigen statistischen Maßzahlen n , $\bar{x}$, $\bar{s}$, $s_{\bar{x}}$, s und V (s.S.15) zusammengefaßt.

Serum - Präkallikrein

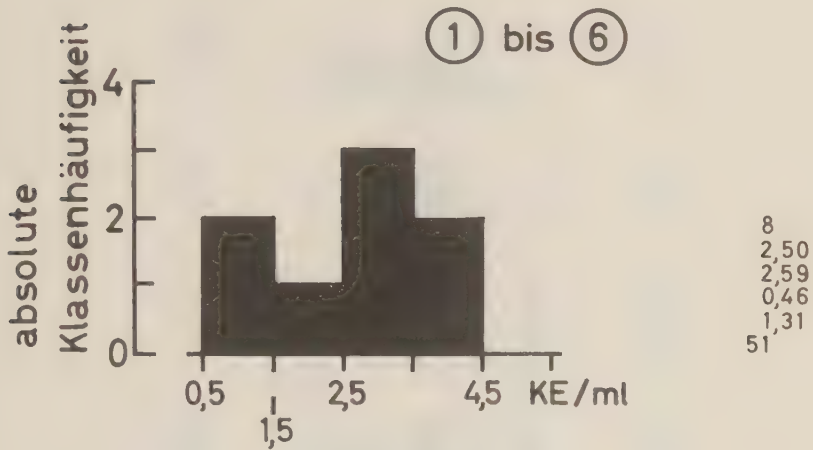


Abb. 7: Häufigkeitsverteilung der Enzymaktivität von Serum - Präkallikrein von jeweils acht Patienten mit akuter Virushepatitis im Verlauf der Trasylol - Versuchsphasen Nr. 1 bis Nr. 6 (siehe hierzu auch S. 9 und S. 20).

In den rechts aufgeführten Zahlen sind die zur Verteilung gehörigen statistischen Maßzahlen n , $\bar{x}$, $s_{\bar{x}}$, s und V (s.S.15) zusammengefaßt.

Es ist hier daran zu denken, daß die Verteilung in allen sechs Versuchsphasen gleichbleibend ist, d.h. es wurden keine Veränderungen registriert.

Serum-GOT

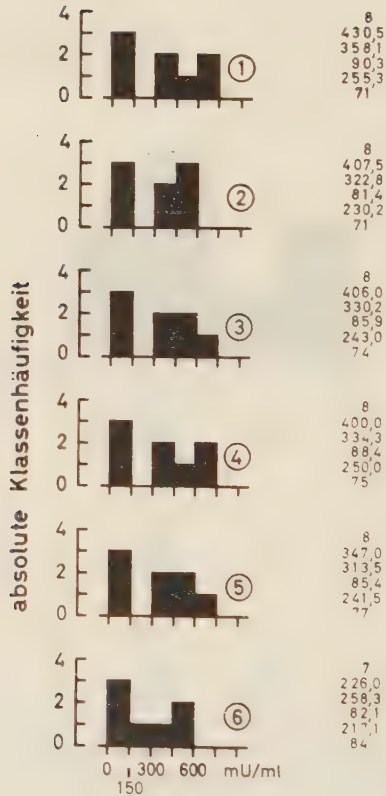


Abb. 8: Häufigkeitsverteilung der Serumenzymaktivitäten der Glutamat - Oxalacetat - Transaminase von jeweils acht Patienten mit akuter Virushepa = titis im Verlauf der Trasylol-Versuchsphasen Nr. 1 bis Nr. 6 (siehe auch S.9 und S.20). In den rechts aufgeführten Zahlengruppen sind die zur jeweiligen Verteilung gehörigen statistischen Maßzahlen n , $\bar{x}$, $\bar{x}$, s und V (s.S.15) zusammengefaßt.

Serum-GPT

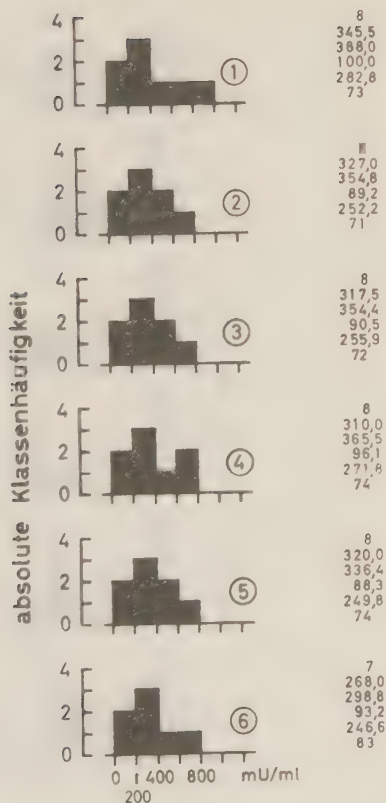


Abb. 9: Häufigkeitsverteilung der Serumenzymaktivität der Glutamat - Pyruvat - Transaminase von jeweils acht Patienten mit akuter Virushepatitis im Verlauf der Trasyolol - Versuchphasen Nr.1 bis Nr. 6 (siehe auch S. 9 und S.22). In den rechts aufgeführten Zahlengruppen sind die zur jeweiligen Verteilung gehörigen statistischen Maßzahlen n , $\bar{x}$, $\bar{x}_s$, s und V (s.S.15) zusammengefaßt.

Serum - LAP

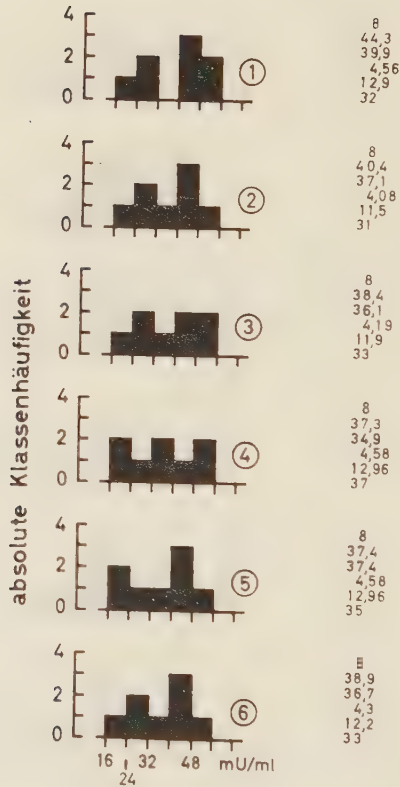


Abb. 10: Häufigkeitsverteilung der Enzymaktivität der Serum - Leucinaminopeptidase von jeweils acht Patienten mit akuter Virushepatitis im Verlauf der Trasylol - Versuchsphasen Nr. 1 bis Nr.6 (siehe auch S.9 und S.24).

In den rechts dargestellten Zahlengruppen sind die zur jeweiligen Verteilung gehörigen statistischen Maßzahlen n , $\bar{x}$, $\bar{x}$, s und V (s.S.15) zusammengefaßt.

Serum-ATAK

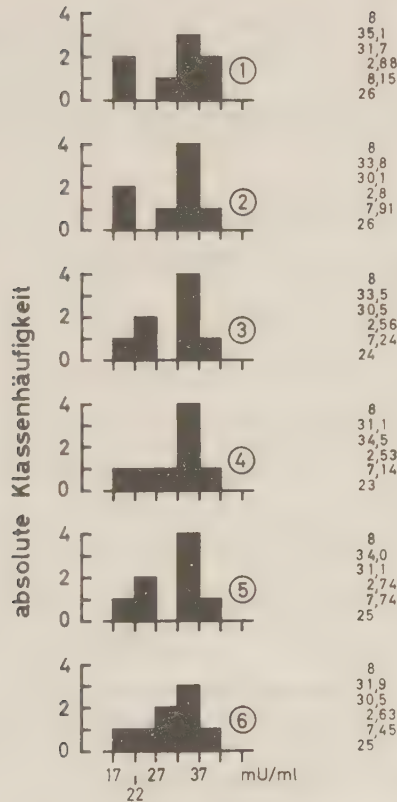


Abb. 11: Häufigkeitsverteilung der Serum -Angio- tensinase - Aktivität von jeweils acht Patienten mit akuter Virushepatitis im Verlauf der Trasylol- Versuchsphasen Nr.1 bis Nr. 6 (siehe auch S. 9 und S. 26)

In den rechts aufgeführten Zahlengruppen sind die zur jeweiligen Verteilung gehörigen statistischen Maßzahlen n , $\bar{x}$, $\tilde{x}$, s , $s_{\bar{x}}$ und V (s.S.15) zusammen- gefaßt.

7. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. BLÜMEL, G.:

Über die mögliche Beteiligung des Kininsystems bei verschiedenen klinischen Zustandsbildern.

Wiener Trasylol-Symposion am 28.10.1967;
Hrsg.: Bayer-Pharma GmbH, 1011 Wien, Biberstr.15;
Schwidernoch - Druck, Wien, S.43.

(Hat als Referat X 0687 J der Firma Bayer AG.,
Leverkusen, vorgelegen).

2. BLÜMEL, G., A. NEUMAYR, L. PESCHL und H. RETTENBACHER-
TEUBNER:

Vortrag auf dem First Meeting of the European
Association for the Study of the Liver ;
Marburg, 23. und 24. April 1966.

Zitiert nach Nr.3.

3. BLÜMEL, G., A. NEUMAYR, L. PESCHL und HERTA RETTENBACHER-
TEUBNER:

Das Verhalten des Plasmakininogenspiegels bei der
akuten Hepatitis.

Wiener klin. Wschr. 80: 778 (1968).

4. BOEDER, K. J.:

Neue Gesichtspunkte in der Lebertherapie unter Be-
rücksichtigung der Immunitätsprobleme bei chronischen
Lebererkrankungen. Vorläufige Mitteilung.

Med. Welt, Nr. 14: 899 (1967).

5. COLMAN, R. W., J. W. MASON and S. SHERRY:

The kallikreinogen-kallikrein enzyme system of
human plasma. Assays of components and observations
in disease states.

Ann. intern. Med. 71: 763 (1969).

6. DINIZ, C. R. and I. F. CARVALHO:

A micromethod for determination of bradykininogen
under several conditions.

Ann. N. Y. Acad. Sci. 104: 77 (1963).

7. DINIZ, C.R. and I.F. CARVALHO:
Bradykininogen determination in normal and pathological conditions.
Cienca Cult.(S.Paulo) 16: 257 (1964).
8. ERDÖS, E.G., N.BACK, F.SICUTERI and ANNE F.WILDE:
Hypotensive Peptides.
Proc.of the Intern.Symposium, October 25 - 29, 1965, Florence, Italy.
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1966.
9. ERDÖS, E.G.(Editor):
Bradykinin, Kallidin and Kallikrein.
Handbook of Experimental Pharmacology, Vol.XXV;
Edites by O.EICHLER, A.FARAH, H.HERKEN and A.D.WELCH;
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1970.
10. FLEISHER, G.A., M.PANKOW and C.WARMKA:
Leucin Amino peptidase in Human Serum: Comparison of Hydrolisis of L-Leucylglycine and L-Leucyl - β - Naphtylamide.
Clin.Chim.Acta 9: 259 (1964).
11. FREY, E.K., H.KRAUT und E.WERLE:
Das Kallikrein - Kinin - System und seine Inhibitoren.Zweite, neubearbeitete Auflage von Kallikrein (Padutin).
Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1968.
12. HABERMANN, E.:
Das Kininsystem - pathophysiologische Bedeutung und therapeutische Konsequenzen.
Internist 7: 364 (1966).
13. HABERMANN, E.:
Kininogens.
In: Nr.9, S.250.
14. IWIG, M., D.GLÄSSER und H.HANSON:
Eignung der "klassischen" Leucinamino peptidase (LAP als Indikator-Enzym bei Hepatitis epidemica acuta.
Z.klin.Chem.u.klin.Biochemie 7: 225 (1969).

15. KOCZOREK, KH. R., GERDA RINDFLEISCH und W. VOGT:
Die Serum-Angiotensinase-Aktivität im Verlauf
der akuten Virushepatitis.
Bisher unpublizierte Ergebnisse 1967 - 1969.
Persönl. Mitteilung 1972.
16. KOCZOREK, KH. R.:
Serum- Angiotensinase-Aktivität unter verschiedenen
physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen.
Persönl. Mitteilung 1972.
17. KOCZOREK, KH. R., GERDA RINDFLEISCH und W. VOGT:
Normalwerte der Serum - Angiotensinase - Aktivität
im UV - Test.
In Vorbereitung 1974.
Persönl. Mitteilung.
18. MANGANARO, M.:
Azione di un inattivatore della tripsina e della
callicreine nell'epatite sperimentale del topo
da MHV₃.
Arch. ital. Sci. med. trop. 1968: 319-326.
19. MERTZ, D. P.:
Über das Wesen der Kininhormone.
Wien. klin. Wschr. 79: 169 (1967).
20. NAGEL, W., F. WILLIG und F. H. SCHMIDT:
Über die Aminosäurearylamidase -(sog. Leucinamino=
peptidase)-Aktivität im menschlichen Serum.
Klin. Wschr. 42: 447 (1964).
21. SARDESAI, V. M.:
Determination of bradykinin in blood and brady=
kininogen in tissues.
Canad. Physiol. Pharmacol. 46: 77 (1968).
22. SIMON, B.:
Die Serum-Angiotensinase-Aktivität des Menschen
bei Funktionsstörungen der Leber.
Inaugural - Dissertation, München 1969.

23. SCHMIDT, F.H., KH.R.KÓCZOREK und H.STORK:
Bestimmung der Serum-Angiotensinase-Aktivität
(UV - Test).
Unveröffentlichte Ergebnisse 1966 - 1968.
Persönl.Mitteilung 1972 (KH.R.KOCZOREK).
24. STÖTTER, G., S.THUNE und E.TÖGEL:
Ikterus und akutes Nierenversagen.
Münch.Med.Wschr. 113: 73 (1971).
25. TRAUTSCHOLD, I. und G.RÜDEL:
Neuere Ergebnisse auf dem Gebiet der Plasmakinine.
Klin.Wschr. 41: 297 (1963).
26. TRAUTSCHOLD, I.:
Assay Methods in the Kinin System.
In Nr.9, S.52.
27. VOGEL, ROSMARIE und GERTRUD ZICKGRAF - RÜDEL:
Evaluation of the Role of the Kinins in Experimental,
Pathological, and Clinical Conditions; the Thera=
peutic Use of Kallikrein Inhibitor.
In Nr.9, S.550.
28. WEBSTER, M.E.:
The Physiological and Pathological Role of the
Kallikrein - Kallidin - System.
In Nr.9, S.263.
29. WERLE, E.:
Plasma - Kinine.
Münch.Med.Wschr. 105: 2486 (1963).
30. WERLE, E., GISELA LEYSATH und A.SCHMAL:
Über das Verhalten des Kininogenspiegels nach
Nieren- und nach Nebennierenextirpation bei der
Ratte.
Hoppe-Seyler's Z.Physiol.Chem. 349: 107 (1968).

31. WERLE, E.:
Entwicklungslinien und Ergebnisse der Kallikrein-Kininforschung.
Münch.Med.Wschr. 115: 225 (1973).
32. WERLE, E.:
Kallikrein, kallidin and related substances.
In: Polypeptides which affects smooth muscles and blood vessels, p.199, ed.by M.SCHACHTER.
Pergamon Press, Oxford 1960.
33. WERLE, E., R.KEHL und K.KOEBKE:
Über Trypsin, Chymotrypsin, Kallidin und Bradykinin.
Biochem. Z. 321: 213 (1950).
34. WERNER, H.P., H.DENK und G.WIEDERMANN:
Die Wirkung des Trasylols bei der Thioacetamid - induzierten Leberschädigung der Ratte.
Wien.med.Wschr. 119: 578 (1969).
35. WILLIG, F., INGRID GREINER, H.STORK und F.H.SCHMIDT:
Leucinaminopeptidase -(Arylamidase-) -Aktivität im Serum. Bestimmung mit Leucin-p-nitroanilid als Substrat.
Klin.Wschr. 45: 474 (1967).
36. (Nachtrag:)
EMMELOT, P., A.VISSER und E.L.BENEDETTI:
Biochim.biophysica Acta Amsterdam 150: 364 (1968).
Zitiert nach Nr.14.
37. BROCKLEHURST, W.E. and I.J.ZEITLIN:
Determination of plasma kinin and kininogen levels in man.
J.Physiol.(Lond.) 191: 417 (1967).
38. DINIZ, C.R., M.L.REIS and A.P.CORRADO:
Bradykininogen in some experimental conditions.
In: Bradykinin and related kinins, p. 15, ed.by M.ROCHA E SILVA and H.ROTHSCHILD, Sao Paulo, 1967.
Zitiert nach Nr.13.

8. LEBENS LAUF

- 4.12.1944 Geboren in Beerfelden/Odenwald
Vater: Dr.med. C.Emil Blitz, Facharzt
für Chirurgie
Mutter: Elisabeth Blitz, geb.Saul-Hauck
- 1950 - 1954 Volksschule in Beerfelden
- 1954 - 1961 Realgymnasium Oberzentschule in Beerfelden
- 1961 - 1964 Gymnasium Michelstadt in Michelstadt
- SS 1964 Beginn des vorklinischen Studiums an der
Universität in Freiburg/Breisgau
- 29.4.1965 Naturwissenschaftliche Vorprüfung in Freiburg
- SS 1967 vom Studium beurlaubt
- WS 1967/1968 vom Studium beurlaubt
- 28.3.1968 Ärztliche Vorprüfung an der Universität
Freiburg/Breisgau
- 1968 - 1969 Studium an der Universität Wien
- 1969 - 1971 Studium an der Ludwig-Maximilians -Universi-
tät in München
- 23.6.1971 Ärztliches Staatsexamen in München
- 1.4.-31.8.1972 Medizinalassistentin im Institut für
Chirurgische Forschung an der Universität
in München
- 23.9.1972 Eheschliessung mit Dr.Michael Frank
- 1.7.-31.10.1973 Medizinalassistentin in der Chirurgischen
Abteilung des Heinrich-Lanz-Krankenhauses
in Mannheim
- 1.11.1973 bis 28.2.1974 Medizinalassistentin in der Inneren Abteilung
des Heinrich -Lanz-Krankenhauses in Mannheim
- 16.8.74 Approbation als Ärztin
- Seit 1.9.1974 Assistenzärztin in der Abteilung für
Forensische Psychiatrie des Heinrich-Lanz-
Krankenhauses in Mannheim.

